

原 著

当院における臨床病期Ⅱ/Ⅲ食道癌に対する治療の検討

畑中 一映* 川本 泰之* 木下 賢治*
 原田 一顕* 大和 弘明* 小川 浩司*
 山本 義也* 成瀬 宏仁* 遠山 茂**
 喜多村 圭*** 工藤 和洋****

A retrospective study of clinical stage Ⅱ/Ⅲ esophageal cancer in Hakodate Municipal Hospital

Kazuteru HATANAKA, Hiroyuki KAWAMOTO, Kenji KINOSHITA
 Kazuaki HARADA, Hiroaki YAMATO, Kouji OGAWA
 Yoshiya YAMAMOTO, Hirohito NARUSE, Shigeru TOHYAMA
 Kei KITAMURA, Kazuhiro KUDOH

Key words : esophageal cancer ———
 neoadjuvant chemoradiotherapy ——— surgery

はじめに

本邦では切除可能な臨床病期Ⅱ/Ⅲ胸部食道癌に対して、JCOG 9907の結果から cisplatin (CDDP)+5-fluorouracil (5-FU) による術前化学療法を施行することがスタンダードとなっている¹⁾。しかし、5年生存率は60%程度であり、さらなる治療成績の向上が望まれる。海外における術前化学放射線療法後手術と手術単独療法を比較した臨床試験の報告では一定の見解が得られていない²⁾³⁾⁴⁾。当院では2003年より治療成績の向上を目的とし、切除可能臨床病期Ⅱ/Ⅲ食道癌に対して術前化学放射線療法を施行しているが、近年は根治的化学放射線療法を希望選択する患者も増えている。

目 的

当院での臨床病期Ⅱ/Ⅲ食道癌患者に対する、術前化学放射線療法後手術群 (NeoCRT+S群), 手術先行群 (S群), 根治的化学放射線療法群 (CRT群) の治療状況をレトロスペクティブに検討する。

対 象

2005年1月から2012年8月までに当院で治療を行った食道癌患者で、T4症例を除く治療開始前ステージがⅡおよびⅢ (食道癌取扱い規約第10版) のNeoCRT+S群32例, S群9例, CRT群15例を対象とした。

方 法

上記3群対象患者の、背景、治療方法、有害事象、合併症、治療効果を調査した。

NeoCRT群での化学療法はCDDP 40mg/m²をDay1, 8, 5-FU 400mg/m²をDay1-5, 8-12に投与。放射線は1回2Gyを15回、計30Gyを照射。評価は4週目に行い、5週目以降に手術を施行した (図1)。NeoCRT後の評価で転移が確認された場合は手術を施行せず、化学放射線療法を継続した。治療後は転移・再発が確認されるま

*市立函館病院 消化器病センター 消化器内科
 **市立函館病院 消化器病センター 消化器外科
 ***市立函館病院 放射線治療科
 ****市立函館病院 中央検査部臨床病理科

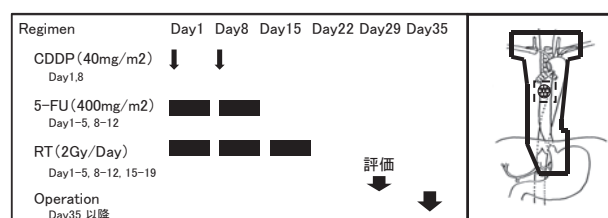


図1 術前化学放射線療法レジメンと放射線照射範囲。
 黒点線枠内が腫瘍部分、黒太枠内が照射範囲。

で後治療は施行しない。CRT 群のレジメンはNeoCRT 群のレジメンを2週間の休薬の後もう1コース施行し、放射線照射を計60Gy とするレジメンを使用していたが、近年は放射線照射50.4Gy の RTOG レジメン⁵⁾、あるいは放射線照射にスプリットを置かず60Gy 施行するレジメンも使用している。

結 果

各群の患者背景を表1に示す。NeoCRT+S群はステージⅡ/Ⅲがそれぞれ9例/23例、S群はステージⅡのみ9例、CRT群ではステージⅡ/Ⅲが6例/9例であった。NeoCRT後の血液学的毒性では、白血球数減少Grade3以上が35%、Grade4の血液毒性は認めなかった。NeoCRT群の効果判定では内視鏡検査で4例にCRを認め、増悪は認めなかった。術後の病理組織学的効果判定では原発巣評価でGrade2が18例56.2%、Grade3が5例15.6%で、down stagingは32例中19例59.3%、術後病理組織学的CRが5例15.6%に確認された。

手術所見を表2に示す。NeoCRT+S群では31例で食道亜全摘術を施行、S群は食道亜全摘術4例、下部食道切除術4例、噴門部胃切除術1例だった。リンパ節D2郭清はNeoCRT+S群で22例68.8%、S群で4例44.4%。

表1 各群患者背景

	NeoCRT+S	S	根治的CRT
症例数(人)	32	9	15
年齢(歳)	67(46-78)	73(54-81)	73(52-85)
M:F	28:4	8:1	13:2
PS 0/1/2	6/26/0	3/5/1	2/13/0
主病巣 Ce/Ut/Mt/Lt/Ae	0/4/15/13/0	1/0/2/4/2	0/1/10/3/0
組織型 SCC/SCC 以外	31/1	8/1	15/0
cT 1/2/3/4	2/10/20/0	0/5/4/0	3/2/9/1
cN 0/1/2/3	7/9/13/3	7/2/0/0	3/4/5/3
c-Stage Ⅱ/Ⅲ	9/23	9/0	6/9

表2 NeoCRT+S群及びS群 手術所見

	NeoCRT+S	S
症例数(人)	32	9
年齢(歳)	67(46-78)	73(54-81)
主病巣 Ce/Ut/Mt/Lt/Ae	0/4/15/13/0	1/0/2/4/2
手術方法	食道亜全摘 31 中下部食道切除 1	食道亜全摘 4 下部食道切除 4 噴門部胃切除 1
リンパ節郭清度 D0/D1/D2/D3	3/6/22/1	1/4/4/0
手術時間 median(分)	395(260-722)	346(220-483)
出血量 median(g)	510(120-5000)	700(200-1100)
根治度 CurA/CurB/CurC	18/10/4	6/3
ICU入室期間 median(日)	4.5(2-19)	3(0-10)
術後在院日数 median(日)	29(10-214)	33(13-65)

手術時間は中央値でそれぞれ395分、346分、出血量は中央値で510g、700g、術後在院日数は29日、33日だった。術後合併症を表3に示す。NeoCRT+S群で肺合併症5例、縫合不全3例、反回神経麻痺8例で、合併症発生率は全体で64.5%、在院死亡を1例に認めた。S群では合併症発生率33.3%だった。

CRT群における血液毒性はGrade3以上の白血球数減少47%、好中球数減少27%、貧血27%、血小板数減少27%で、白血球数減少と貧血でGrade4を各1人認めた。CRT群の効果では、CR 2例、PR 5例、NC 6例、PD 2例で奏効率46.6%、腫瘍制御率86.7%だった。内視鏡効果判定では8例53.3%にCRを認めたが、2例にサルベージ手術を施行、2例に食道ステントを留置した。

各群生存曲線とNeoCRT+S群の無増悪生存曲線(progression free survival: PFS)を図2に示す。2

表3 NeoCRT+S群及びS群 手術合併症

	NeoCRT+S	S
症例数	32	9
年齢	67(46-78)	73(54-81)
主病巣 Ce/Ut/Mt/Lt/Ae	0/4/15/13/0	1/0/2/4/2
合併症なし	11	6
肺合併症	5(16%)	1(11%)
循環器合併症	1(3%)	0
縫合不全	3(9%)	0
反回神経麻痺	8(25%)	2(22%)
その他	3(9%)	0
在院死亡	1(3%)	0
合併症発生率	64.5%	33.3%

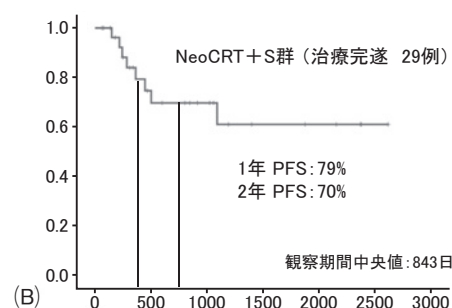
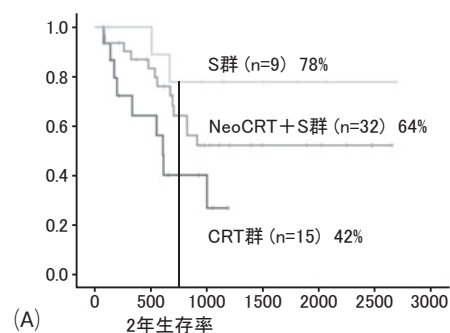


図2

(A)各群生存曲線 (B)NeoCRT+S群 無増悪生存率

表4 各臨床試験と当院結果の比較

	NeoCRT+S Feasibility study	当院 NeoCRT+S	JCOG 9907	DCF ASCO 2011
症例数	31	32	164	42
cStage (UICC)	2/10/19	7/11/14	82/82	9/9/24
II A/II B/III				Doc 70-75 mg/m2 D1, 22, 43
Regimen	CDDP 75mg/m2 d1, 29 5-FU 1000mg/m2 d1-4, 29-32	CDDP 40mg/m2 d1, 8 5-FU 400mg/m2 d1-5, 8-12	CDDP 80mg/m2 d1, 22 5-FU 800mg/m2 d1-5, 22-26	CDDP 70-75 mg/m2 d1, 22, 43 5-FU 750 mg/m2 d1-5, 22-26, 43-47
RT	41.4Gy	30Gy	—	—
Grade3 or 4 leukopenia	65%	34%	3%	83%
neutropenia	65%	6%		
anemia	13%	3%		
thrombocytopenia	13%	6%	1%	
縫合不全	27%	9%	12%	
RECIST RR	78%		38%	64%
Pathological CR	42%	15.6%	5%	22%
Down staging	77%	59%		
Recurrence rate	26%	25%		
L/N recurrence	13%	17%	25% (local)	
PFS (1 year)	70.1%	79%		83%

年生存率はNeoCRT+S群64%，S群78%，根治的CRT群42%で，NeoCRT+S群のPFSは1年79%，2年70%であった。

考 察

術前化学放射線療法neoadjuvant chemoradiotherapyの意義としては，①高い局所制御率を有し腫瘍縮小，down stagingを得ることで治療成績の向上を目指す，②CDDPや5-FUの放射線増感作用により放射線治療の局所制御力が増大する，③化学療法による全身微小転移の制御効果を図る，④切除標本の組織学的検索から術前療法の感受性がわかる，⑤術後の体力低下時よりも術前の方が高い完遂率が得られる，などが挙げられる。一方問題点としては薬剤耐性の誘発，無効症例での局所・転移進展の助長，放射線治療による術後合併症の増加，再発時の放射線治療の制限などが考えられる。海外における術前化学放射線療法後手術と手術単独の比較試験の報告でも，組織型の違い，化学療法レジメン，放射線照射量の違いもあり，一定の結論に至っていない^{6) 7) 8)}。ステージII/III食道癌に対する根治的化学放射線療法では本邦で放射線60Gyを照射するJCOG9906の報告があり⁹⁾，CR率62.2%，3年生存率45%と手術に比べても遜色ない結果が示されたが，無効症例でのサルベージ手術の必要性や，心嚢水，胸水貯留，肺臓炎など晩期毒性も問題となり，現在JCOG0909試験で，放射線量を50.4Gyとしたプロトコールでの臨床試験が進行している。

今回の当院の検討はレトロスペクティブな調査であ

り，手術単独群にステージII症例が多いことや手術でのリンパ節郭清度の違いがあるなど背景が異なっている他，化学療法，放射線療法のレジメンが統一されていないなど，3群の正確な比較は難しい状況であった。

2012年の日本臨床腫瘍学会で国立がん研究センターを中心とするグループから，臨床病期II/III期食道癌に対する術前化学放射線療法のfeasibility studyの報告が31例の検討でなされた¹⁰⁾。Grade3以上の白血球・好中球数減少65%，貧血13%，血小板数減少13%を認めたほか，縫合不全は27%であった。術後病理組織学的検査で13例42%にCRが確認され，down stagingは77%と報告された。2011年のASCOでは本邦JCOGグループから，ステージII/III食道扁平上皮癌に対する術前DCF療法(docetaxel+CDDP+5-FU)のfeasibility studyが報告された。評価可能な42症例で，Grade3以上の好中球数減少は83%，術後病理学的検査でCRを22%に認めた。単純比較はできないが，当院NeoCRT+S群では血液毒性は上記試験に比べ少ない傾向にあり，縫合不全は10%であった。病理組織学的なCR率，down stagingはやや低いものの，1年PFSは遜色ないと考えられた(表4)。

化学放射線療法による局所制御率の向上を図るか，或いはDCF療法のような強力な多剤化学療法で全身のみならず局所もコントロールできるか，これらを比較する臨床試験JCOG1109が開始されている。術前療法でのCR症例，あるいは無効症例など治療感受性をどのように予測できるかなど遺伝子レベルでの探索や，分子標的治療薬を含めた術前治療など今後も術前治療の開発が望まれる。

ま と め

当院における術前化学放射線療法後手術はレトロスペクティブな解析で、比較的安全に施行でき、治療効果も良好な結果が得られていた。さらなる治療成績の向上を図るための術前治療の開発が必要と考えられる。

文 献

- 1) Ando N, Kato H, Fukuda H, et al : A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*, 2012 ; 19(1) : 68-74.
- 2) Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al : Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer : CALGB 9781. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26(7) : 1086-1092.
- 3) Lee JL, Park SI, Kim SB, et al : A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2004 ; 15 : 947-954.
- 4) Hagen P, Hulshof MCCM, Lanschot JJB, et al : Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 2012 ; 366(22) : 2074-2084.
- 5) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al : INT 0123(Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer : high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*, 2002 ; 20(5) : 1167-1174.
- 6) 夏越祥次, 松本正隆, 奥村 浩ほか : 術前化学放射線療法. *日外会誌*, 2011 ; 112(2) : 111-116.
- 7) 彭 英峰, 安田卓司, 塩崎 均 : 術前化学放射線療法. *臨床腫瘍プラクティス*, 2009 ; 5(1) : 39-41.
- 8) 逢坂由昭, 高木 融, 星野澄人ほか : c-Stage II/III 進行食道癌に対する治療戦略. *癌の臨床*, 2008 ; 54(12) : 963-967.
- 9) Kato K, Muro K, Minashi K, et al : Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma : JCOG trial (JCOG9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011 ; 81(3) : 684-690.
- 10) 原 浩樹, 橋本 淳, 加藤 健ほか : 臨床病期 II/III 期食道癌に対する術前化学放射線療法 + 手術療法の実施可能性試験. *The 10th Annual Meeting Japanese Society of Medical Oncology Abstracts*, 2012 ; 119.